

PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE ATENOLOL AND ITS INTERMEDIATE

Patent Number: JP3077856
Publication date: 1991-04-03
Inventor(s): TAKEHIRA KIWA
Applicant(s): DAISO CO LTD
Requested Patent: ☐ JP3077856
Application Number: JP19890213148 19890818
Priority Number(s):
IPC Classification: C07C235/34; C07D301/28; C07D303/22
EC Classification:
Equivalents: JP1915568C, JP6037449B

Abstract

PURPOSE: To readily obtain glycidyl ether suitable as a synthetic intermediate for atenolol useful as a drug in high yield without causing racemization by reacting a specific compound with optically active epichlorohydrin in the presence of an alkali hydroxide.

CONSTITUTION: A compound shown by formula I is reacted with optically active epichlorohydrin in a hydrous solvent (e.g. water or methanol) in the presence of an alkali hydroxide at 0-45 deg.C to give a compound shown by formula II (k is asymmetric carbon). The amount of water is preferably 1-20 pts.wt. based on 1 pt.wt. compound shown by formula I. When an organic solvent is added, the ratio of the organic solvent to water is 1:(1-0.0001 (V/V ratio)). The amount of the compound shown by formula I 0.5-2.0 mol equivalent based on the optically active epichlorohydrin and the amount of the alkali hydroxide is 1-1.5 equivalent. The compound shown by formula II is reacted with isopropylamine to give atenolol useful as a remedy for angina pectoris, arrhythmia or hypertension.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-77856

⑤ Int. Cl. ⁵

C 07 C 235/34

C 07 D 301/28

303/22

// C 07 B 53/00

識別記号

庁内整理番号

7106-4H

7822-4C

7822-4C

G 7457-4H

⑬ 公開 平成3年(1991)4月3日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全6頁)

⑭ 発明の名称 光学活性アテノロール及びその中間体の製法

⑮ 特 願 平1-213148

⑯ 出 願 平1(1989)8月18日

⑰ 発 明 者 竹 平 喜 和 兵庫県伊丹市鈴原町5-5-4

⑱ 出 願 人 ダイソー株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号

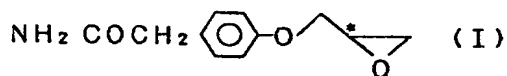
⑲ 代 理 人 弁理士 門 多 透

明 細 書

1. 発明の名称 光学活性アテノロール及びその中間体の製法

2. 特許請求の範囲

(1) 含水溶媒中 0~45℃で光学活性エピクロロヒドリンに対して 1~ 1.5倍当量の水酸化アルカリの存在下、式 $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ で表わされる化合物と光学活性エピクロロヒドリンとを反応させることを特徴とする式 (I)



(*は不斉炭素を表す。)で表わされる化合物の製法。

(2) 請求項1記載の方法で得た式 (I) で表わされる化合物をイソプロピルアミンと反応させることを特徴とする光学活性アテノロールの製法。

(3) 光学活性アテノロールの不斉炭素の立体配置がS体である請求項2記載の製法。

(4) 請求項1記載の方法で得た式 (I) で表わさ

れる化合物を有機溶媒を用いて再結晶したのち、イソプロピルアミンと反応させることを特徴とする光学純度の高いアテノロールの製法。

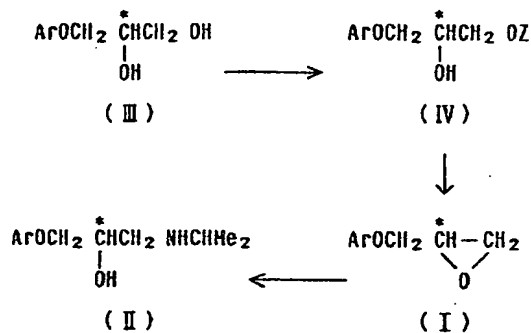
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は狭心症・不整脈・高血圧症の治療薬として有効なアテノロール及びその中間体の光学活性体の製法に関する。アテノロールは上記の症状に対して治療薬としてよく用いられているβブロッカーの中でも特に優れた薬理作用を有し、注目されている医薬品である。β-ブロッカーは光学活性体が存在し、中でもS体が有効な薬理作用を有することが一般に知られている。

(従来の技術)

従来光学活性アテノロールの製法としては D-マンニトールを出発原料とする下記の方法が知られている(特開昭50-77331, DE 2453324)。



(ArはNH₂COCH₂⊖を、Zはハロゲン又はスルホニルオキシ基を、*は不斉炭素を表わす。)

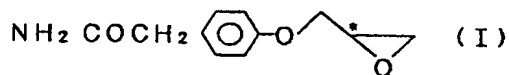
(発明が解決しようとする課題)

しかしながらこの方法では化合物(III)の合成に多段階を有し、しかも化合物(III)の一級水酸基をハロゲンもしくはスルホニルオキシ基に変換する際、反応試剤とNH₂COCH₂基が反応してNCCH₂基へ変化した副生物が多量に生じ、収率も50%以下であり、かつ二級水酸基への反応もいくぶんおこるため得られるグリシジルエーテ

(課題を解決するための手段)

本発明者は上記の点に鑑み、効率のよい、ラセミ化を起さず光学純度の高いグリシジルエーテル(I)の製法を得る目的で鋭意検討した。その結果含水溶媒中水酸化アルカリの存在下で光学活性エピクロロヒドリンと式NH₂CONH₂⊖OHで表わされる化合物とを0~45℃で反応させることにより上記目的を充分達成し得ることを見出し本発明を完成させるに至った。

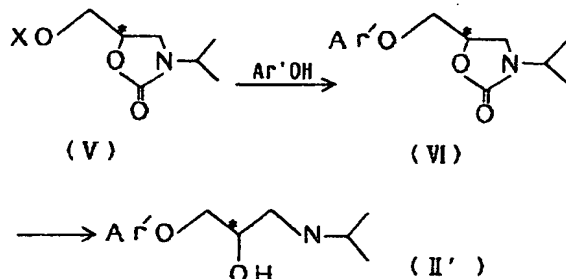
本発明は、含水溶媒中0~45℃の温度範囲で光学活性エピクロロヒドリンに対して1~1.5倍当量の水酸化アルカリの存在下、式NH₂COCH₂⊖OHで表わされる化合物と光学活性エピクロロヒドリンとを反応させることを特徴とする式(I)



(*は不斉炭素を表わす。)で表わされる化合物の製法であり、更に化合物(I)をイソプロピル

ル(I)の光学純度は44%ee程度と低いものであり、実用性に乏しい方法である。

また光学活性β-ブロッカーの合成によく用いられる下記の方法では



(Ar'はアリール基、Xは脱離基、*は不斉炭素を表わす。)アリールオキシオキサゾリジン-2-オン(VI)の環開裂がアルカリ加水分解の強い条件を必要とし、その際アルカリ条件下で不安定なNH₂COCH₂基が分解するためにアテノロールの合成には用いることができない。

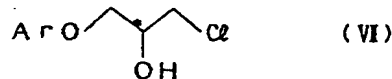
アミンと反応させることを特徴とする光学活性アテノロール(II)の製法を提供しようとするものである。

この反応に用いる含水溶媒としては水又は下記の有機溶媒との混合物から選ばれる。即ち、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒を各々単独あるいは2種以上を混合して水に加えても良く、均一系でも不均一系でも良い。水溶媒で反応させると目的の光学活性グリシジルエーテル(I)が固形物として析出するので後処理が非常に簡単で好ましい。基質や塩基の水に対する仕込量が多いときは、原料のエピクロロヒドリンが生成物(I)をとりこみ、粘稠スラリー液となるため上記の有

機溶媒を各々単独あるいは混合して水に加えるとエピクロロヒドリンと(I)が分散し、攪拌しやすくすることができる。用いる水の量は $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ に対して1~20倍重量が適当である。もし有機溶媒を添加するときは水に対して1:1~0.0001 (v/v比)で用いることができる。また生成物の析出を容易にするために反応系に食塩や塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウムを適量添加しても良い。水酸化アルカリとしては水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムが好ましく用いられ、その量は光学活性エピクロロヒドリンに対して1~1.5倍当量が適当である。 $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ は光学活性エピクロロヒドリンに対して0.5~2.0モル当量が適当である。反応はエピクロロヒドリンを $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ のアルカリ水溶液に加えていっても、また $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ (Mはアルカリ金属)の固形あるいは水溶液としてエピクロロヒドリンに加えても良い。反応は0~45℃の温度範囲、より好まし

くは0~30℃の温度範囲で行うことが望ましい。

0℃以下では反応は殆んど起らず、水が凍結することもあり、適当でない。また、45℃を超えると、得られるグリシジルエーテル(I)の光学純度が低下し、かつ副生成物の割合も増加するので好ましくない。この反応では反応温度が高いほどラセミ化もおこりやすく、生成したグリシジルエーテル(I)が過剰の $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ と反応して副生成物を与えることがあるので初期は0~20℃に冷却し、徐々に温度を上げていくのが最適である。また反応時間が余り長くなると副生成物の量が増加し、ろか困難な微細固形物を与えるので余り長時間反応させることは好ましくない。この副生成物を生成させない為には $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ の量をアルカリに対して1モル当量以上加える事が好ましい。この場合生成物としてグリシジルエーテル(I)以外にハロヒドリン(VI)



(Arは $\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OM}$ 、*は不斉炭素を表わす。)が副生することがあるが、このハロヒドリン(VI)はイソプロピルアミンとの反応でアテノロール(II)に変換できるので混入しても差支えない。

反応が進行すると目的のグリシジルエーテル(I)が結晶として析出するため、ろ別することができるが、必要なら酢酸エチルなどで抽出することもできる。

本発明の方法の利点は、反応生成物である光学活性グリシジルエーテル(I)が反応中固形物として分離してくることであって、抽出等の操作で副生成物を混入させる恐れもなく、光学純度、化学純度ともに優れた光学活性グリシジルエーテル(I)を簡便に得ることができる。この反応で用いる光学活性エピクロロヒドリンは本出願人の出願に係わる特開昭61-132196号公報などにより得られる光学純度の高いエピクロロヒドリンを用いることができる。

ここで得られた光学活性グリシジルエーテル

(I)は光学純度90~93% eeであり、これをそのままイソプロピルアミンと反応して光学活性アテノロール(II)とし、再結晶あるいは光学活性な有機酸例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、グルタミン酸などとの塩とし、ジエステレー法により精製しても良いが、光学活性グリシジルエーテル(I)をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、t-ブタノール、ヘキサノール、シクロヘキサノールなどの炭素数1~6の低級アルコール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどの炭素数1~6のケトン、酢酸メチル、酢酸エチル、エチルアチレート、エチレングリコールジアセートなどの有機酸エステル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルなどの炭素数1~4のアルキルニトリル類から選ばれた1種又は2種以上を溶媒とし、好ましくはアルコール又はケトン類を溶媒として、再結晶により光学純度98%以上に精製したのち、イ

ソプロピルアミンと反応させて光学純度の良いアテノロール (II) を製造することもできる。特に光学活性アテノロールはラセミ体と光学活性体との溶解度差が小さくアテノロールで光学純度を上げるには非常に操作が複雑となるため中間体の化合物 (I) の段階で精製する事が望ましい。

光学活性グリシジルエーテル (I) から光学活性アテノロール (II) への変換は次の様にして行うことができる。即ち、化合物 (I) を水又は低級アルコール例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブタノール或いはこれらの混合溶媒中でイソプロピルアミン 3~50倍モル、より好ましくは 5~30倍モルと40~80℃の温度で 5~20時間加熱撹拌することにより達成できる。溶媒の量は光学活性グリシジルエーテル (I) 1gに対し、-3~100mlの範囲で反応中化合物 (I) が溶解し、均一溶液になる様に適宜選択することができる。ハロヒドリン (VI) が混入した化合物 (I) を用いる場合は反応の初めからあるいは途中から炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、

水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基をハロヒドリン (VI) に対して 1~5倍当量添加し、同様に行うことにより目的の光学活性アテノロール (II) を得ることができる。

1-アリールオキシ-3-アミノ-2-プロパノール誘導体はβ-アドレナリン遮断作用を有し、その多くはラセミ体として用いられているが、実質的にはS体のみが有効な薬理作用をもっていることは多くの研究により明らかにされてきており、本発明のアテノロールにおいてもS体が特に有用であると考えられる。

(発明の効果)

本発明によれば、従来法と比べて、ラセミ化を起すことなく、簡単な反応経路で光学純度の高い目的物質を、収率よくかつ容易に得ることができる。

以下更に具体的に本発明を実施例で詳細説明する。

(実施例)

実施例 1

$\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 3.02g (0.02M) を NaOH 0.96g, H_2O 9.69gにとかし、3℃に冷却し、撹拌下 $[\alpha]_D^{25} -35.0^\circ$ の R-(-)-エピクロロヒドリン 1.85gを加え、3時間で室温にもどしながら撹拌した。析出した結晶をろ別し、水洗し、五酸化リン存在下で真空乾燥すると S-(+)-グリシジルエーテル (I) が 2.66g得られた。(収率64%)

mp 161~162℃

$[\alpha]_D^{25} +9.6^\circ$ (c=1.0, メタノール)

(lit DE 2453324 mp 147~149℃)

$[\alpha]_D^{25} +4.8^\circ$ (c=1.0, メタノール)

NMR (DMSO- d_6)

δ : 2.65~2.73 (1H, m, CH)

2.83 (1H, dt, J=1.1, 5.1Hz, CH)

3.29 (2H, s, CH_2)

3.33 (1H, m, CH)

3.80 (1H, ddd, J=-11.4, 1.1, 6.6Hz, CH)

4.29 (1H, ddd, J=-11.4, 1.1, 2.6Hz, CH)

6.82 (1H, br s, NH)

6.89 (2H, J=7.7Hz, ArH)

7.17 (2H, d, J=7.7Hz, ArH)

7.39 (1H, br s, NH)

実施例 2

実施例 1 において R-(-)-エピクロロヒドリンの代りに $[\alpha]_D^{25} +35.0^\circ$ の S-(+)-エピクロロヒドリンを用いる以外全く同様にして反応させ、R-(-)-グリシジルエーテル (I) 9.88gを得た。 $[\alpha]_D^{25} -9.54^\circ$ (c=1.0, メタノール)

実施例 3

$\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 20.09g (0.133M) を KOH 5.6g, 水 50g, メタノール 5gにけんだくさせ、 $[\alpha]_D^{25} +34.2^\circ$ の S-(+)-エピクロロヒドリン 9.31gを11℃で撹拌下に滴下し、撹拌

下 3時間かけて30℃まで昇温したのち、生成物をろ別し、水洗し、五酸化リン存在下真空乾燥してR-(-)-グリシジルエーテル (I) とハロヒドリン (VI) の約 1:1 混合物 17.9gを得た。

各々収率33.5, 26.8%

実施例4

実施例1で得たS-(+)-グリシジルエーテル (I) 2.66gをメタノール 24.8g, イソプロピルアミン 21.6g中 6時間加熱還流下に撹拌したのち、減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(クロロホルム:メタノール 20:1)精製しS-(-)-アテノロール (II) 3.04gを得た(収率89%)。尚このものの光学純度をChiralcel OD (商品名)を用いたHPLCで分析すると93%eeであった。

$[\alpha]_D^{25} - 15.57^\circ$ (c=1.0, 1N HCl)

mp 151.0~152.5℃

(lit DE 2453324 $[\alpha]_D^{25} - 13.6^\circ$

(c=1.0, 1N HCl), mp 151.3~153℃)

6.86 (2H, d, J=7.7Hz, ArH)

7.17 (2H, d, J=7.7Hz, ArH)

7.37 (1H, br s, NH)

実施例6

実施例1で得られたS-(+)-グリシジルエーテル (I) をメタノールで再結晶すると融点 167.3~168.6℃, $[\alpha]_D^{25} + 10.8^\circ$ (c=0.5, メタノール)の化合物 (I) が得られた。このものを実施例4と同様にしてイソプロピルアミンと反応させ、S-(-)-アテノロール (II) を得た。このものの光学純度はChiralcel OD (商品名)を用いたHPLCで分析し、98.3%eeであった。

実施例7

実施例3で得られたR-(-)-グリシジルエーテル (I) をアセトンで再結晶すると融点

166.2~167.9℃, $[\alpha]_D^{25} - 10.6^\circ$ (c=0.5, メタノール)の化合物 (I) が得られた。このものを実施例4と同様にイソプロピルアミンと反応させ、R-(+)-アテノロール (II) を得た。

実施例5

実施例3で得たR-(-)-グリシジルエーテル (I) とハロヒドリン (VI) の約 1:1 混合物 8.77gをイソプロピルアミン 80g, メタノール 80g中で 5時間加熱還流下に撹拌し、

Na₂CO₃ 3gを加え、更に 2時間加熱撹拌した。

反応混合物を減圧下に溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、R-(+)-アテノロール (II) 8.89gを得た(収率85%)。尚このものの光学純度をChiralcel OD (商品名)を用いたHPLCで分析すると90%eeであった。

$[\alpha]_D^{25} + 15.0^\circ$ (c=1.0, 1N HCl)

mp 151.5~152.8℃

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ: 0.99 (6H, d, J=6.2Hz, CH₃)

2.60~2.75 (2H, m, CH₂)

3.28 (2H, s, CH₂)

3.30~3.40 (1H, m, CH)

3.77~3.96 (3H, m, CH₂, CH)

6.80 (1H, br s, NH)

ここで得た化合物 (II) の光学純度はChiralcel OD (商品名)を用いたHPLCで分析し、98.1%eeであった。

出願人 ダイソー株式会社

代理人 弁理士 門多 透

手続補正書(自発)

平成 1 年 12 月 25 日



特許庁長官 古田文毅殿

1. 事件の表示 平成 1 年特許願第 2 1 3 1 4 8 号
2. 発明の名称 光学活性アテノロール及びその中間体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

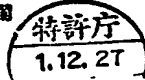
〒550 大阪市西区江戸堀 1 丁目 10 番 8 号
ダイソー株式会社
代表者 中澤 晴

4. 代理人

〒550 大阪市西区江戸堀 1 丁目 10 番 8 号
ダイソー株式会社内
弁理士(7665) 門多 透
TEL (06) 443-5995

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄



6. 補正の内容

- (1) 明細書の第 7 頁第 10 行「水酸化アルカリとしては」の次に「水酸化リチウム。」を加入する。
- (2) 同書の第 8 頁第 11 行の「最適である。」の次に「反応温度が低いほど生成するグリンジルエーテル(I)の光学純度は高く、5℃での反応では96%eeのグリンジルエーテル(I)を得ることができる。」を加入する。
- (3) 同書の第 8 頁第 11 行～第 12 行の「が余り…が増加し、」を「は常温で 5～15 時間、5℃では10～48 時間で行うことができるが、それ以上長くなると、」と補正する。

手続補正書(自発)

平成 2 年 11 月 8 日

特許庁長官 植松敏殿

1. 事件の表示 平成 1 年特許願第 2 1 3 1 4 8 号
2. 発明の名称 光学活性アテノロール及びその中間体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

〒550 大阪市西区江戸堀 1 丁目 10 番 8 号
ダイソー株式会社
代表者 中澤 晴

4. 代理人

〒550 大阪市西区江戸堀 1 丁目 10 番 8 号
ダイソー株式会社内
弁理士(7665) 門多 透
TEL (06) 443-5995

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

方式
審査



6. 補正の内容

- (1) 明細書第 14 頁下第 7 行「9.88g」を「2.88g」と補正する。